

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>		識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 9 K	3/00	1 0 3	8927-4H	C 0 9 K	3/00 1 0 3 M
A 6 1 K	7/00		9271-4C	A 6 1 K	7/00 R
	9/06		7329-4C		9/06 B
	47/06		7433-4C		47/06 F
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)					
(21)出願番号 特願平7-510609				(71)出願人 アライアンス ファーマシューティカル	
(86) (22)出願日 平成6年(1994)10月1日				コーポレイション	
(85)翻訳文提出日 平成8年(1996)4月4日				アメリカ合衆国, 92121 カリフォルニア,	
(86)国際出願番号 P C T / E P 9 4 / 0 3 2 7 6				サン ディエゴ, サイエンス パーク ロ	
(87)国際公開番号 W O 9 5 / 0 9 6 0 6				ード 3040番地	
(87)国際公開日 平成7年(1995)4月13日				(72)発明者 クラフ, マリーーピエール	
(31)優先権主張番号 9 3 / 1 1 7 8 6				フランス, ニース エフ-06100, ル ベ	
(32)優先日 1993年10月4日				ルニール, 34番地	
(33)優先権主張国 フランス (F R)				(72)発明者 リエス, ジャン, ゼ.	
(81)指定国 E P (A T, B E, C H, D E, D K, E S, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), A U, C A, J P				フランス, フェリコン エフ-06950, レ	
				ジエネ (番地なし)	
				(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外3名)	

(54)【発明の名称】 フッ素化有機化合物の粘弾性組成物

(57)【要約】  
少なくとも約75% v / vの濃度のフルオロカーボンまたはパーフルオロカーボン化合物もしくはこれらの混合物と、少量の界面活性剤と、水性相と、を含むゲル形態の局所施用組成物。本組成物は、増粘剤や追加の安定化剤を使用せずに調製される保存安定性のよい高濃度フルオロカーボンゲルを提供する。これらのゲルは、製薬用や化粧品用の製品のための配合物はもちろんのことその他の製品のための配合物においても有用である。

## 【特許請求の範囲】

1. 油性相および水性相を有する粘弾性ゲル組成物であって、
  - (a) 油性相は、直鎖状、分岐鎖状および／または環状の炭化水素（飽和であっても不飽和であってもよく、前記炭化水素の炭素鎖の間に挿入された1個以上のヘテロ原子を有してもよい）の水素原子の少なくとも30％がフッ素で置換された（任意に、1個以上の水素原子がBrおよび／またはClおよび／またはIで置換された）、フルオロ化合物の少なくとも1種を含有し、
  - (b) 前記少なくとも1種のフルオロ化合物は、組成物の75～99.7％（v/v）をなし、
  - (c) 前記水性相は、組成物の0.3～25％（v/v）をなし、
  - (d) 前記組成物は、少なくとも1種のフッ素化界面活性剤と、任意に1種以上の非フッ素化界面活性剤とを含み、界面活性剤の総含有量が組成物の0.1～10％（w/v）である粘弾性ゲル組成物。
2. 前記少なくとも1種のフルオロ化合物が過フッ素化合物を含有する請求項1記載の組成物。
3. 少なくとも1種のフルオロ化合物が組成物の少なくとも80％v/vをなす請求項1または2記載の組成物。
4. 少なくとも1種のフルオロ化合物が組成物の少なくとも90％v/vをなす請求項1または2記載の組成物。
5. 少なくとも1種のフルオロ化合物が2～20個の炭素原子を有する上記請求項のいずれか1項に記載の組成物。
6. フルオロ化合物が、パーフルオロパーヒドロフルオランテン；臭化パーフルオロオクチル；1種以上のパーフルオロポリエーテル；パーフルオロデカリン；パーフルオロパーヒドロフェナントレン；ビス（パーフルオロヘキシル）-1,2-エテン；任意に $C_2F_{13}C_{10}H_{21}$ を含むパーフルオロジキシリルメタンとパーフルオロジキシリルエタンとの混合物；パーフルオロイソプロピルデカリン；パーフルオロパーヒドロフェナントレンとパーフルオロ-n-ブチルデカリン

ンとの混合物；および  $C_2F_3C_{13}$  から選ばれる 1 種以上である上記請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

7. 少なくとも 1 種のフルオロ化合物が  $140^{\circ}C$  を超える沸点を有する上記請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

8. 界面活性剤が一般式  $R_F(CH_2)_n-CO-NH-R^1N(O)R^2R^3$  に相当するアミノオキシドである請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

ここで、 $R_F$  は炭素数 4～12 のパーフルオロアルキル基であり、 $R^1$  は炭素数 1～6 のアルキル基であり、 $R^2$  および  $R^3$  は同一であっても異なってもよく、炭素数 1～6 のアルキル基およびヒドロキシル基末端を有する炭素数 2～16 のアルキル基から選択され、 $n=0\sim12$  である。

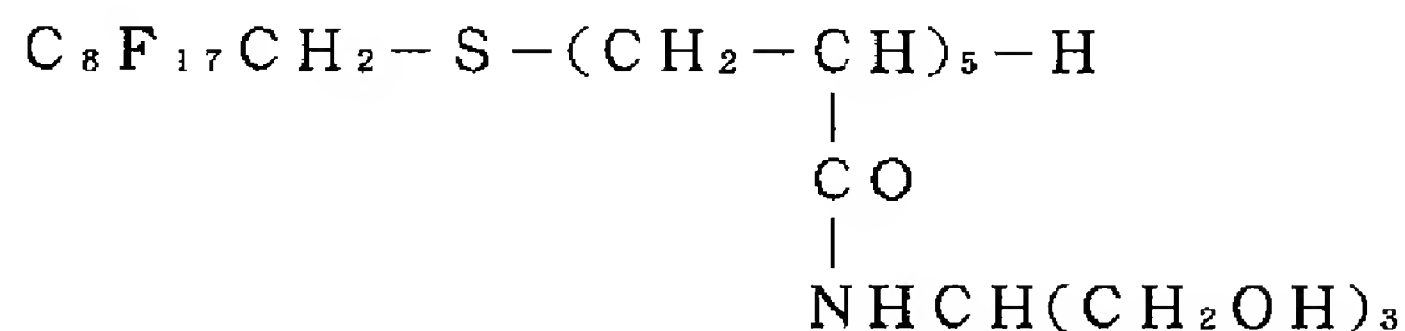
9. 界面活性剤が、ペンタデカフルオロヘプチルアミドプロピルジメチルアミンであるか、またはこれを含有する上記請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

10. 少なくとも 1 種の界面活性剤が、フッ素置換のホスホコリンである請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

11. 界面活性剤が、2-(ヘプタデカフルオロオクチル)エチルホスホコリンであるか、またはこれを含有する請求項 10 記載の組成物。

12. 界面活性剤が、少なくとも 1 種のフッ素化テロマーであるか、またはこれを含有する上記請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

13. 前記テロマーが、



を含有する請求項 12 記載の組成物。

14. 界面活性剤／水性相の重量比が  $1/10$  から  $1/1$  である上記請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

15. 界面活性剤／水性相の重量比が  $1/5$  から  $1/3$  である請求項 14 記載の組成物。

16. さらに、水性相か油性相のいずれか一方中に、またはこれら二相のそれぞれの中に、少なくとも1種の添加物を含有し、前記添加物が、栄養剤、医薬物質、無機塩、腫脹剤、浸透剤、緩衝液および放射線フィルタから選ばれる上記請求項のいずれか1項に記載の組成物。

17. 1種以上のフッ素化有機化合物の組成物を粘弾性ゲルの形に調製するための方法であって、

(a) 少なくとも1種の界面活性剤を機械的攪拌によって水性相中に分散させるステップと、

(b) 前記分散液に、請求項1において定義したようなフルオロ化合物の少なくとも1種を含む多量の油性相、すなわちゲルを形成するのに十分な量の油性相を、添加するステップと、

を含む方法。

18. 請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物の調製に適用される請求項17記載の方法。

19. さらに、ステップ(b)のゲルの熱滅菌を含む請求項17または18記載の方法。

20. 請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物を含む医療装置。

21. 請求項20記載の装置を皮膚に適用することを含む、治療を要する哺乳類の皮膚の局所治療のための方法。

22. 請求項1～16のいずれか1項に記載のフルオロカーボン組成物を含む製薬品または化粧品または保護製品。

## 【発明の詳細な説明】

## フッ素化有機化合物の粘弾性組成物

技術分野

本発明は、化粧品や生物学、治療の他、例えば保護クリームや潤滑剤などにも使用できる粘弾性組成物すなわちゲルに関する。特に、本発明は、高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物の含有濃度の高い粘弾性組成物に関する。

フルオロカーボンは、化学的および生物学的に極めて不活性である上、気体類、特に酸素や二酸化炭素、空気を単位体積あたりかなりの量まで溶解できるため、様々な生物医学的応用がなされている。特に、37℃の純酸素雰囲気下では、フルオロカーボンは体積の約50%の酸素を溶解することができる。

従来技術

米国特許第4,366,169号に記載されているように、熱傷などの創傷の治療にもまたフルオロカーボンの組成物を使用することができる。この特許の開示内容によれば、創傷を液状のフルオロカーボンに直接接触させるか、あるいはフルオロカーボンを入れ込んだスポンジやガーゼなどの包帯やフォーム、分散液またはゲルなどを介して創傷とフルオロカーボンとを間接的に接触させる。しかしながら、この'169号特許には、高濃度フルオロカーボン配合物についても高濃度フルオロカーボンゲルを調製するための手順についても開示されていない。

高濃度フルオロカーボン配合物を用いることで、局所施用調製物の気体移動能を高め、この調製物による治療効果を向上させると共にこれによって被覆された組織を保護することができる。この種の高粘度調製物は、被創傷組織に容易に塗布できる。

フルオロカーボンは、エマルジョンや水分含量の多いゲルの形で使用されている。周知のゲル配合物はフルオロカーボンの含有濃度が低いため、所望の稠度を維持するには安定化剤や増粘剤を必要とする。これについて、米国特許第5,073,378号には、血小板から誘導された成長因子を含有するコラーゲンと、パー

フルオロカーボン含有量の低いフルオロカーボン相の溶液から得られる熱傷治療

用組成物が記載されている。米国特許第4,917,930号および欧州特許出願公開第0158996号には、50重量%以下のフルオロカーボンすなわち約25容量%のフルオロカーボンを含有するフルオロカーボンエマルジョンの形の組成物が記載されている。これらの組成物は、フルオロカーボンと、このフルオロカーボンと複合化された界面活性剤とを含有する初期分散液を調製した後、遠心分離などによって分散液のフルオロカーボン相を濃縮し、濃フルオロカーボン相を分離し、この相を任意に界面活性剤を含有させた水性媒体に再分散することによって得られる。この手順においては、使用する界面活性剤の量を制限することは可能であるが、50重量%を超えるフルオロカーボン濃度の配合物は得られない。この方法によって得られるエマルジョンは、注射による投与も可能なように考慮されている。

米国特許第4,569,784号には、50容量%以下のフルオロカーボンを含有する安定したフルオロカーボンのゲルについて記載されているが、これを安定させるためにはかなりの量の界面活性剤を必要とする。このゲルは、遠心分離によるエマルジョンの濃縮という上記と同様の複雑な手順で調製され、高圧装置あるいは超音波の使用が必要とされる。

フランス特許出願公開第2630347号には、上述した特許に記載されているものとは対照的に、約60～98重量%という高い比率で水を含有するフルオロカーボンゲルが記載されている。

国際特許出願公開第WO 93/09762号には、含有量が最大で90 g / 100 ml (約50% v / v) の脈管内投与用のフルオロカーボン懸濁液やエマルジョンが記載されている。

国際特許出願公開第WO 90/15807号には、フルオロカーボンエマルジョンや最大で70容量%のフルオロカーボンを含有する別の組成物中へのリン含有フッ素化界面活性剤の使用について記載されている。

オブラツトソフ (Obraztsov) (第5回 I S B S へのポスター寄稿, San Diego California, USA, March 1993) は、パーフルオロデカリンを含有 (80% w / v, 40% v / v) するフルオロカーボン混合物から調製され、ポリオキシエチ

レン／ポリオキシプロピレンコポリマー（Proxano 1268）を用いて乳化し、1，2－プロピレングリコールでゲル化したエマルジョンについて記載している。予備研究の結果、このエマルジョンは熱傷や外科的創傷の癒痕形成の速度（ケラチノサイトの活性化）に利益のある作用を及ぼすものであり、従来使用されている生体賦活剤（メチルウラシルやソルコセリル）よりも有効であろうことが分かった。しかしながら、これらの調製物のフルオロカーボン含有量は50容量％を超えておらず、非界面活性ジオールを使用してゲル化を達成している。

#### 発明の開示

本発明は、一態様として、油性相および水性相を有する粘弾性ゲル組成物であって、

（a） 油性相は、直鎖状、分岐鎖状および／または環状の炭化水素（飽和であっても不飽和であってもよく、前記炭化水素の炭素鎖の間に挿入された1個以上のヘテロ原子を有してもよい）の水素原子の少なくとも30％がフッ素で置換された（任意に、1個以上の水素原子がBrおよび／またはClおよび／またはIで置換された）、フルオロ化合物の少なくとも1種を含有し、

（b） 前記少なくとも1種のフルオロ化合物は、組成物の75～99.7％（v／v）をなし、

（c） 前記水性相は、組成物の0.3～25％（v／v）をなし、

（d） 前記組成物は、少なくとも1種のフッ素化界面活性剤と、任意に1種以上の非フッ素化界面活性剤とを含み、界面活性剤の総含有量が組成物の0.1～10％（w／v）である粘弾性ゲル組成物を、提供する。

本発明の具体的な態様は、高粘弾性特性を有するゲルとして処方され、高フッ素化有機化合物あるいは過フッ素化有機化合物を含有する組成物を提供する。本発明の具体的な態様は、また、フルオロカーボンをゲル化するための手順を提供する。これらの組成物のいくつかは完全に透明である。具体的な態様は多くの用途に有用であるが、特に、医薬品、薬学、化粧品および生物学的な用途に有用である。

選択された組成物は、以前より知られている同様の組成物よりもフルオロカー



ボン含有濃度が高く局所施用に有用である。選択された組成物は安定であり、熱によって容易に滅菌可能であって、ゲル化剤を添加して増粘する必要がなく容易に調製できる。

これらの組成物は、粘弾性ゲルの形であって、安定であり、気体透過性である。

#### 定義

本発明の記載において、特に明記しない限りは、

「ゲル」は、半固体で、ゼラチンの稠度を有することのできる明らかに均質な物質を示す。

「高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物」は、部分的あるいは完全にフッ素化された、飽和あるいは不飽和の、直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素もしくはこれらの誘導体を示す。

過フッ素化は、完全にフッ素化された化合物を示す。

部分的フッ素化とは、炭化水素あるいはその誘導体の水素原子の少なくとも30%がフッ素原子で置換されていることを言う。

誘導体とは、フッ素化化合物に関する誘導体で、例えば、その炭素鎖にOやSなどのヘテロ原子が挿入されているものおよび／またはその炭化水素の水素原子がフッ素に置換されているのと同様にBr、ClあるいはIによって置換されたものである。

#### 本発明を実施するための形態

フッ素化有機化合物は、例えば、部分的にフッ素化および部分的に水素化されていてもよい、直鎖状、分岐鎖状、環状あるいは多環式のパーフルオロアルカン、パーフルオロエーテル、パーフルオロポリエーテル、パーフルオロアミン、フレオン、フッ素化／水素化混合化合物、臭化パーフルオロアルキル、塩化パーフルオロアルキルおよび誘導体混合物のような過フッ素化化合物やフルオロカーボンから選択できる。好ましい化合物は、パーフルオロデカリン、1,2-ビス(F-アルキル)エテン(1,2-ビス(F-ブチル)エテン、1-F-イソプロピル, 2-F-ヘキシルエテンや1,2-ビス(F-ヘキシル)エテン)、パーフ



ルオロメチルデカリン、パーフルオロジメチルデカリン、パーフルオロメチルーまたはジメチルアダマンタン、パーフルオロメチルージメチルーまたはトリメチルビシクロ(3, 3, 1)ノナンおよびその同族体、パーフルオロパーヒドロフェナントレン、一般式： $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)_2$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3F$ 、 $F[CF(CF_3)CF_2O]_2CHF CF_3$ 、 $[CF_3CF_2CF_2(CF_2)_u]_2O$ 、(ここで、 $u = 1, 3$ あるいは5)で表されるエーテル、 $N(C_3F_7)_3$ 、 $N(C_4F_9)_3$ 、 $N(C_5F_{11})_3$ 、パーフルオロ-N-メチルパーヒドロキノリンおよびパーフルオロ-N-メチルパーヒドロイソキノリン等のアミン、 $C_6F_{13}H$ 、 $C_8F_{17}H$ 、 $C_8F_{16}H_2$ などのパーフルオロアルキルの水素化物、および $C_6F_{13}Br$ 、 $C_8F_{17}Br$ (パーフルブロン)、 $C_6F_{13}CBr_2CH_2Br$ 、1-ブromo 4-パーフルオロイソプロピルシクロヘキサン、 $C_8F_{16}Br_2$ 等のハロゲン化誘導体、 $CF_3O(CF_2CF_2O)_uCF_2CH_2OH$ (ここで、 $u = 2$ あるいは3)などである。フッ素化/水素化混合化合物の例として、 $C_6F_{13}C_{10}H_{21}$ 、 $C_6F_{13}CH=CHC_6H_{13}$ 、 $C_8F_{17}CH=CHC_8H_{17}$ が挙げられる。フッ素化ポリエーテルの例として、 $CF_3[(OCF_2CF_2)_p(OCF_2)_qCF_3]$ (ここで、 $p/q = 0.6 \sim 0.7$ )が挙げられる。これらの化合物は、単独または混合して用いることができる。

好ましい具体的態様によれば、使用する高フッ素化合物あるいは過フッ素化合物は、炭素数2~20、好ましくは炭素数6~20、さらに好ましくは炭素数8~20である。

本発明によれば、好ましくは、組成物中の高フッ素化合物あるいは過フッ素化合物は、例えば140℃を超えるような高い沸点を有するため、蒸散は遅く、軟膏剤や外用薬の形での使用にも十分適している。ゲルからのフルオロカーボンのより速い蒸散が求められる用途では、沸点のより低いフルオロカーボンを使用することもできる。

沸点の高いフルオロカーボン化合物の例として、パーフルオロパーヒドロフェナントレン(沸点215℃)、パーフルオロパーヒドロフルオランテン(沸点2

40℃)、パーフルオロトリブチルアミン(沸点178℃)、ビス(パーフルオロヘキシル)1,2-エテン(沸点195℃)、パーフルオロフルオレン(沸点194℃)、およびAPF-215<sup>TM</sup>、APF-240<sup>TM</sup>、APF-260<sup>TM</sup>(エアプロダクツ(Air Products), USA)(それぞれ、沸点215、216、260℃)が挙げられる。

本発明に有用なその他の高フッ素化合物は、パーフルオロジイソプロピルデカリン、パーフルオロ-n-ブチルデカリン、パーフルオロジキシリルメタン、パーフルオロジキシリルエタン、臭化パーフルオロオクチル、パーフルオロポリエーテル、例えば、分子量2500や3300などの様々な分子量のオーシモント(Ausimont)のフォンブリン<sup>TM</sup>(fomblins<sup>TM</sup>)、 $C_{10}F_{21}H$ 、 $C_2F_3Cl_3$ などである。

本発明において使用される界面活性剤は、パーフルオロアルキル化界面活性剤の単独あるいはこれと1種以上の水素化界面活性剤との混合物であってもよい。

「パーフルオロアルキル化」とは、界面活性剤がパーフルオロアルキル基を含有していることを意味する。好ましくは、この界面活性剤はまた(非フッ素化)アルキル基を含有する。界面活性剤は、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤または両性界面活性剤もしくはこれらの混合物でもよい。

生物医学あるいは化粧品分野での用途では、最も生体適合性がよいとして当業者間で周知の界面活性剤が使用される。したがって、パーフルオロアルキル化界面活性剤は好ましいが、これはこれらの界面活性剤が特に溶血活性が低いため、これらに類似の炭化水素と比べると、より一層有効で毒性も低い(J. G. リエス(Riess)ら, Adv. Mat., 3:249~251(1991))ためである。

例えば、以下において詳細に説明する一般式Iで表される化合物は、生理食塩水にこれらの化合物を分散させた分散液のマウスへの脈管内注射においては、1.25g/kgまでの投与量が許容された。本発明に用いられる国際特許出願公開第WO 91/914689号の化合物、すなわちテロマー両親媒性界面活性剤は、生理食塩水にこれらの化合物を分散させた分散液のマウスへの脈管内注射においては、4g/kgまでの投与量が許容された。

好ましいパーフルオロアルキル化界面活性剤の例として、米国特許第3,82

8,

085号に記載されているアミノキシド、特に、一般式  $R_F(CH_2)_nCONH-R^1-N(O)R^2R^3$  (一般式 I) で表されるものが挙げられる。

ここで、 $R_F$ は、炭素数4～12のパーフルオロアルキル基であり、 $R^1$ は、炭素数1～6のアルキル基であり、 $R^2$ および $R^3$ は、同一であっても異なってもよく、炭素数1～6のアルキル基またはヒドロキシル末端を有する炭素数2～16のアルキル基；あるいは国際特許出願公開第WO 90/5807号に記載されている誘導体のようなフッ素化リン誘導体、特にホスホコリンのフッ素化誘導体、または国際特許出願公開第WO 91/914689号に記載されている界面活性剤のようなフッ素化テロマー界面活性剤からなる群から選択される。

本発明において使用する界面活性剤の量は少なく(0.1～10% w/v)、使用する水性相の量との兼ね合いで、界面活性剤/水性相の重量比が1/10から1/1、好ましくは1/5から1/3になるように選択される。

本発明の組成物は、低エネルギーの機械的均質化技術によって、詳細にはフルオロカーボンゲルの調製に従来使用されていた音波処理や高エネルギー均質化などの技術よりもかなり簡単に行うことのできる技術によって、調製することができる。

このように本発明は、上述したフッ素化有機化合物の組成物を調製するための手順であって、

(a) 少なくとも1種の適当な界面活性剤を機械的攪拌によって水性相中に分散させるステップと、

(b) ステップ(a)の分散液に、攪拌下で、所望の量の油性相フルオロカーボンを徐々に添加し、フッ素化化合物のゲルを形成するステップと、任意に、

(c) ステップ(b)のゲルを脱気するステップと、を含む手順を提供する。

脱気は、例えば室温での遠心分離などによって行うことができる。

上述した手順を用いれば、その後高価な技術による遠心分離によって濃縮されるかあるいは従来技術で述べたように増粘されるようなエマルジョン調製の中間

ステップを必要とせずに、濃縮ゲルを得ることができる。このゲルの調製はフルオロカーボンエマルジョンを調製するために米国特許第4,569,784号に記

載されているものよりもかなり簡単である。というのは、低エネルギー分散の技術はゲルを形成するには十分であるが、従来のエマルジョンを調製するためにはマントン-ガウリン (Manton-Gaulin) 型の機械的高圧ホモジナイザーやマイクロフレイダー、超音波などを使用しなければならないからである。

本発明の組成物を生物医学的な用途に使用する場合、ゲルを滅菌することもできる。これは、例えば標準的な手順のもと静オートクレーブ内での加熱により達成できる。

本組成物が添加物を含有する場合には、これらの添加物については、水性相、油性相あるいは両方の相に添加することができる。これらの添加物は、無機塩、緩衝液、腫脹剤および浸透剤、栄養剤、活性成分、医薬物質、特定の光線に対するフィルタ、その他組成物の安定性や効力、生物学的許容性を向上させるための成分などである。

本発明のフッ素化合物の組成物は、周知のエマルジョンやフルオロカーボンゲルとは極めて異なる特性を呈する。本発明のゲル組成物はしばしば透明なゲルの形で存在しており、乳白色のエマルジョンとは対照的である。

また、本ゲル組成物の過フッ素化合物の濃度は、約70% (v/v) までである周知の組成物の最高濃度よりも極めて高く (75~99.7% v/v)、本組成物の調製に必要な界面活性剤の高フッ素化合物あるいは過フッ素化合物に対する割合は、周知の組成物において用いられている界面活性剤の割合よりも極めて低い。

本発明のゲルに混合し得る水の量は様々であり、使用しようとする用途に応じて調節することができる。実際に、組成物によっては水を0.3%しか含有しないものもあるが、これとは別の組成物では25% (v/v) までの水を含むものもある。後者の場合、一般に水が少ない場合よりも多くの界面活性剤が用いられる。というのは、界面活性剤の濃度を一定にすると、水の量が増加するにつれてゲルの粘度は減少するからである。水の量が一定の場合、界面活性剤の割合

を高くすることで粘度を増加させることができる。水性相に対する界面活性剤の比率が1/5のときに、通常、多くの用途で満足のいく粘度が得られる。

さらに、本発明のゲルの調製にはゲル化剤の添加を必要としない。また、これらのゲルは標準的な条件下で熱によって滅菌することができる上、顕著な分解をみせることなく室温にて数か月間保管することができる。

本発明の高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物の組成物には多くの用途があり、特に、光線保護やその他の保護クリームと同様に化粧品および薬学において適用できる。これらの組成物の眼科学での使用もまた期待されている。また、これらの組成物は、創傷、熱傷および挫傷の治癒や、肥厚性瘢痕の減少のための皮膚上での用途にも使用することができる。実際に、疎水性であり疎油性である高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物は、皮膚（創傷）に塗布した時に、気体、特に酸素に対する透過性は維持したまま、あらゆる形の汚染や塵埃に対して皮膚を分離し保護膜を形成する特性を有する。また、高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物のゲルの薄膜によって有効な保護が得られる。さらに、これらのゲルは適切な部位において放出されるような、例えば、成長因子、抗生物質、栄養素、あるいは水和剤などのその他の有益な物質等の薬剤を含有してもよい。さらに、高フッ素化化合物あるいは過フッ素化化合物のゲルは潤滑特性も有し、滑りを向上させ摩擦を抑えている。

また、本発明の組成物は、親水性薬物と親油性薬物の同時放出を可能にする、より一層複雑な配合物を実現するためにも使用できる。

また、本発明の組成物は、皮膚に装着される包帯に染み込ませることもできる。包帯という用語は、ここでは、生物医学や化粧品の分野における局所治療のための、ゲルと皮膚との接触状態を維持するとともに、おそらく圧力を印加することを目的としたあらゆる医療材料を含むものとする。本発明のゲルは、その他の用途のために、様々な支持体中に入れ込んだり、支持体上に定置させたりすることも可能である。

また、本発明の組成物は、組成物の特定の特性、特にその高い粘弾性特性、透明性、界面活性特性、化学的不活性、酸素透過性、および必要であれば組成物中

に存在する他の添加物の特性に関わるどのような用途にも使用することができる。

本発明のその他の特徴および利点については、以下の実施例（これらの実施例は一例であって、本発明を限定するものではない）を読むことでより一層明らかになるう。

本発明の具体的な態様のいくつかについて、以下の実施例を用いて詳細に説明する。しかしながら、ここで説明する方法は広く適用可能であり、いずれにしても何等かの形でこれに限定されるものではないことは理解できよう。以下の実施例において、温度はいずれも未補正の摂氏の値を示す。

#### 実施例

実施例 1～7：パーフルオロジイソプロピルデカリンゲル（APF-240）<sup>TM</sup>の調製

これらの実施例においては、一般式 I のペンタデカフルオロヘプチルアミドプロピルージメチルアミンオキシド（F7AO）を界面活性剤として使用する。実施例 1～7 において得られたゲルの外観は、室温にて 1 年間保管した後も変わらなかった。

#### 実施例 1

本実施例においては、高いフルオロカーボン比率（99% v/v）が用いられた。注射剤調製物用の水（0.225 g、1% v/v）中に、界面活性剤 F7AO（0.045 g、0.2% w/v）を、20～30℃の温度で機械的攪拌によって分散させた。次に、ミキサーで攪拌しつつ、窒素を流しながら、20～30℃で、22.28 ml 量のパーフルオロジイソプロピルデカリン（44.55 g、99% v/v）を添加し、10 分間攪拌を継続した。

このようにして得られたゲルについて、室温で 1000 rpm、15 分間の遠心分離を行い脱気した後、5 ml のフラスコ中で状態調節し、静オートクレーブ中にて  $10^5$  Pa（ $10^5$  N/m<sup>2</sup>）の圧力下、121℃で 15 分間の滅菌を行った。ボーリン（Bohlin）CS レオメータ（3 ml セル）を使用して 25℃でのゲルの粘度を測定した。得られた結果を表 I に示す。

## 実施例 2

界面活性剤 F 7 A O : 0 . 1 1 2 g と、注射用水 : 0 . 5 6 2 g と、パーフルオロジイソプロピルデカリン : 2 1 . 9 4 m l ( 4 3 . 8 8 g ) とを使用し、実施例 1 において述べた手順によってフルオロカーボングル組成物を調製した。こ

のようにして、フルオロカーボン 9 7 . 5 % v / v と、水 2 . 5 % v / v と、界面活性剤 0 . 5 % w / v とを含有するゲルが得られた。このゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 3

界面活性剤 F 7 A O : 0 . 2 2 5 g と、注射用水 : 1 . 1 2 5 g と、パーフルオロジイソプロピルデカリン : 2 1 . 3 7 m l ( 4 2 . 7 5 g ) とを使用して、実施例 1 において述べた手順を実施した。ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 4

界面活性剤 F 7 A O : 0 . 1 8 7 g と、注射用水 : 0 . 5 6 0 g と、パーフルオロジイソプロピルデカリン : 2 1 . 9 4 m l ( 4 3 . 8 8 g ) とを使用して、実施例 1 において述べた手順によってゲルを調製した。ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 5

F 7 A O : 0 . 7 5 0 g ( 3 . 3 3 % w / v ) と、注射用水 : 2 . 2 5 g ( 1 0 % v / v ) と、パーフルオロジイソプロピルデカリン : 2 0 . 2 5 m l ( 4 0 . 5 0 g 9 0 % v / v ) とを使用して、実施例 1 において述べた手順を実施した。ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 6

F 7 A O : 0 . 9 g ( 4 % w / v ) と、注射用水 : 4 . 5 g ( 2 0 % w / v ) と、パーフルオロジイソプロピルデカリン : 1 8 . 0 0 m l ( 2 0 % v / v ) とを使用して、実施例 1 において述べた手順を実施した。ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 7

F 7 A O : 0 . 0 2 3 g ( 0 . 1 % w / v ) と、注射用水 : 0 . 1 2 g ( 0 .



1% v/v) と、パーフルオロジイソプロピルデカリン: 22.3 ml (99.5% v/v) とを使用して、実施例 1 において述べた手順を実施した。

### 実施例 8

パーフルオロパーヒドロフェナントレンとパーフルオロ-n-ブチルデカリン (APF-215)<sup>TM</sup> のゲルの調製

パーフルオロパーヒドロフェナントレンとパーフルオロ-n-ブチルデカリンのゲルを、両者を合わせた濃度で 99 容量% として、以下の成分を使用した以外は実施例 1 において述べた手順に従って調製した。

パーフルオロパーヒドロフェナントレンとパーフルオロ-n-ブチルデカリン : 22.27 ml (44.55 g)

注射用水 : 0.225 g (1% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.045 g (0.2% w/v)

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。室温にて 1 年間保管した後にもゲルの外観には全く変化は認められなかった。

### 実施例 9

パーフルオロパーヒドロフェナントレン\*とパーフルオロ-n-ブチルデカリンの低粘度のゲルを、両者を合わせた濃度で 90 容量% として、以下の成分を使用した以外は実施例 1 において述べた手順に従って調製した。

パーフルオロパーヒドロフェナントレンと n-ブチルデカリン : 9 ml

注射用水 : 1 ml (1% w/v)

$$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2-\text{CH})_5-\text{H} : 0.2 \text{ g (2\% w/v)}$$

$$\begin{array}{c} | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_3 \end{array}$$

### 実施例 10

ビス(パーフルオロヘキシル)1,2-エテンのゲルの調製

ビス(パーフルオロヘキシル)1,2-エテンの高濃度ゲル(99 容量%)を、以下の成分を使用して実施例 1 において述べた手順に従って調製した。

ビス（F-ヘキシル）1，2-エテン      :   22.27 ml

注射用水                                       :   0.225 g（1% v/v）

界面活性剤 F7AO                               :   0.045 g（0.2% w/v）

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。室温にて1年間保管した後にも得られたゲルの外観には変化は全く認められなかった。

#### 実施例 11～13

界面活性剤として F7AO を使用した、種々のフルオロカーボンを95容量%濃度で含有するゲルの調製

これらの実施例においては、種々のフルオロカーボンを同一比率：フルオロカーボン（95% v/v）、水（5% v/v）および界面活性剤（1% w/v）、で使用する。

#### 実施例 11

フルオロカーボンとして APF-260<sup>TM</sup> すなわちパーフルオロジキシルメタンとパーフルオロジキシルエタンとの混合物を使用した以外は、実施例 1 において説明した手順によってフルオロカーボンゲルを調製した。

フルオロカーボン、水およびフッ素化界面活性剤の量は以下の通りとした。

フルオロカーボン APF-260<sup>TM</sup>      :   21.37 ml（42.75 g）

注射用水                                       :   1.125 g

界面活性剤 F7AO                               :   0.225 g

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

#### 実施例 12

実施例 1 の手順を使用した。さらに、フルオロカーボン／炭化水素混合化合物  $C_6F_{13}C_{10}H_{21}$  を F7AO と共に水中に分散させた。

フルオロカーボン APF-260      :   94% v/v

$C_6F_{13}C_{10}H_{21}$                                :   0.74% v/v

F7AO   :   0.82% w/v

注射用水                                       :   5.26% w/v

このゲルは、少なくとも1年間は安定である。

## 実施例 1 3

パーフルオロデカリンのゲルを、以下の成分を使用して実施例 1 において述べた手順によって調製した。

パーフルオロデカリン : 21.37 ml、41.46 g

注射用水 : 1.125 g

界面活性剤 F 7 A O : 0.225 g

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 1 4

臭化パーフルオロオクチルのゲルを、以下の成分を使用した以外は実施例 1 と同様の操作手順によって調製した。

臭化パーフルオロオクチル : 21.37 ml、41.03 g

注射用水 : 1.125 g

界面活性剤 F 7 A O : 0.225 g

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 1 5

界面活性剤として 2-（ヘプタデカフルオロオクチル）エチルホスホコリン（F 8 C 2 P C）を使用した、臭化パーフルオロオクチルのゲルの調製

上記臭化パーフルオロオクチルゲルを、以下の成分を使用して実施例 1 において述べた手順によって調製した。

臭化パーフルオロオクチル : 21.37 ml、41.03 g (95% v/v)

注射用水 : 1.125 g (5% v/v)

界面活性剤 F 8 C 2 P C : 0.225 g (1% w/v)

ゲルの組成および粘度を表 I に示す。

## 実施例 1 6～1 9

界面活性剤として F 7 A O を使用した、種々の分子量のパーフルオロポリエーテルを 99～95 容量%濃度で含有するゲルの調製

## 実施例 1 6

パーフルオロポリエーテル（オーシモン ト (Ausimont) (I-20121 Milan, Italy) 製

品、分子量（平均）＝2500g）（99% v/v）

パーフルオロポリエーテルの濃度が99容量%のゲルを、以下の成分を使用して実施例1において述べた手順によって調製した。

パーフルオロポリエーテル : 22.27 ml

注射用水 : 0.225 g (1% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.045 g (0.2% w/v)

得られたゲルの外観は、室温にて3カ月間保管した後も変わらなかった。

#### 実施例 17

パーフルオロポリエーテル（オーシモント製品、 $MW_{av} = 2500$  g）（95% v/v）

パーフルオロポリエーテルの濃度が95容量%のゲルを、以下の成分を使用して実施例1において述べた手順によって調製した。

パーフルオロポリエーテル : 21.37 ml

注射用水 : 1.125 g (5% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.225 g (1% w/v)

ゲルの外観は、室温にて3カ月間保管した後も変わらずにそのままだった。

#### 実施例 18

パーフルオロポリエーテル（オーシモント製品、 $MW = 3300$  g）（99% v/v）

パーフルオロポリエーテルの濃度が99容量%のゲルを、以下の成分を使用して実施例1において述べた手順によって調製した。

パーフルオロポリエーテル : 22.27 ml

注射用水 : 0.225 g (1% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.045 g (0.2% w/v)

得られたゲルの外観は、室温にて3カ月間保管した後も変わらなかった。

#### 実施例 19

パーフルオロポリエーテル（オーシモント） $MW_{av} = 3300$  g）（95% v/v）

パーフルオロポリエーテルの濃度が95容量%のゲルを、以下の成分を使用し

て実施例 1 において述べた手順によって調製した。

パーフルオロポリエーテル : 21.37 ml

注射用水 : 1.125 g (5% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.225 g (1% w/v)

得られたゲルの外観は、室温にて3カ月間保管した後も変わらなかった。

#### 実施例 20

界面活性剤として F7AO を使用した、 $C_2F_3C_1_3$  を 99 容量%濃度で含有するゲルの調製

$C_2F_3C_1_3$  の濃度が 99 容量%のゲルを、以下の成分を使用して実施例 1 において述べた手順によって調製した。

$C_2F_3C_1_3$  : 6.33 ml (99% v/v)

注射用水 : 0.1 ml (1% v/v)

界面活性剤 F7AO : 0.02 g (0.2% w/v)

#### 実施例 21～22：高濃度フルオロカーボンゲルの許容性

##### 実施例 21

3 匹のウサギの正常皮膚および乱切された皮膚における副作用について、実施例 7 のゲル配合物を以下のようにして試験した。

半閉塞性の包帯を使用して、ゲル 0.5 ml を動物の皮膚に 4 時間接触させた。次に、この包帯を除去し、1 時間後の反応および 14 日目まで毎日の反応を記録した。

正常皮膚にも乱切された皮膚にも刺激は観察されなかった。

##### 実施例 22

実施例 7 のゲル（フルオロカーボン：95% v/v、F7AO：1% w/v、水：5% v/v）を使用して、実施例 21 の手順を実施した。

14 日後にも刺激は観察されなかった。

表 I

実施 例	フルオロカーボン (%v/v)	水 (%v/v)	界面活性剤 (%w/v)	界面活性剤/水の割合	0.1s <sup>-1</sup> での粘度 (Pa・s)
1	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(99)	1	F7A0 0.2	1/5	140.2
2	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(97.5)	2.5	F7A0 0.5	1/5	83.2
3	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(95)	5	F7A0 1	1/5	56.5
4	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(97.5)	2.5	F7A0 0.83	1/3	203.5
5	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(90)	10	F7A0 3.33	1/3	122.7
6	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(80)	20	F7A0 4	1/5	57.9
7	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> イソフ <sup>o</sup> ロヒ <sup>o</sup> ルテ <sup>o</sup> カリソ(99.5)	0.5	0.1	1/5	—
8	ハ <sup>o</sup> -フルオロハ <sup>o</sup> -ヒト <sup>o</sup> ロフェナントレンと ハ <sup>o</sup> -フルオロn-ブ <sup>o</sup> チルテ <sup>o</sup> カリソ (99)	1	F7A0 0.2	1/5	64.07
10	ヒ <sup>o</sup> ス(ハ <sup>o</sup> -フルオロヘキシル)1,2-エテン(99)	1	F7A0 0.2	1/5	—
11	ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> キシリルメタンと ハ <sup>o</sup> -フルオロジ <sup>o</sup> キシリルエタン(95)	5	F7A0 1	1/5	—
13	ハ <sup>o</sup> -フルオロテ <sup>o</sup> カリソ(95)	5	F7A0 1	1/5	—
14	臭化ハ <sup>o</sup> -フルオロオクチル(95)	5	F7A0 1	1/5	—
15	臭化ハ <sup>o</sup> -フルオロオクチル(95)	5	F8C2PC 1	1/5	—

上述した具体的態様は、あらゆる点で単なる例示として考えられるべきものであり、限定的なものではない。それ故、本発明の範囲は、上述した説明によるものではなく、添付の請求の範囲によって示されるものである。請求の範囲と法的

に等価物であるとされる意味の内に、および範囲内に入る変更は、いずれも本発明の範囲に包含される。



【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年10月18日

【補正内容】

14. 界面活性剤／水性相の重量比が1／10から1／1である上記請求項のいずれか1項に記載の組成物。

15. 界面活性剤／水性相の重量比が1／5から1／3である請求項14記載の組成物。

16. さらに、水性相か油性相のいずれか一方中に、またはこれら二相のそれぞれの中に、少なくとも1種の添加物を含有し、前記添加物が、栄養剤、医薬物質、無機塩、腫脹剤、浸透剤、緩衝液および放射線フィルタから選ばれる上記請求項のいずれか1項に記載の組成物。

17. 上記請求項のいずれか1項に記載の組成物を調製するための方法であって、

(a) 少なくとも1種の界面活性剤を機械的攪拌によって水性相中に分散させるステップと、

(b) 前記分散液に、請求項1において定義したようなフルオロ化合物の少なくとも1種を含む多量の油性相、すなわちゲルを形成するのに十分な量の油性相を、添加するステップと、

を含む方法。

18. さらに、ステップ(b)のゲルの熱滅菌を含む請求項17記載の方法。

19. 請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物を含む医療装置。

20. 請求項19記載の装置を皮膚に適用することを含む、治療を要する哺乳類の皮膚の局所治療のための方法。

21. 請求項1～16のいずれか1項に記載のフルオロカーボン組成物を含む製薬品または化粧品または保護製品。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 94/03276		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 158 996 (ADAMANTECH INC) 23 October 1985 see claims 1,3,6,8 see page 8, line 32 - page 9, line 14 see page 9, line 25 - page 10, line 29 see page 14, line 5 - line 8 see page 15, line 9 - line 12 see page 18, line 27 - line 31 see page 21, line 10 - line 21 see examples 1,2	1-22
A	WO,A,93 09762 (LONG, DAVID ET AL.) 27 May 1993 see page 12, line 29 - page 13, line 30 see page 18, line 5 - line 12 see page 19, line 7 - line 26	1-22
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 2 February 1995		Date of mailing of the international search report 22.02.95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.  
PCT/EP 94/03276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,90 15807 (APPLICATIONS ET TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES AVANCEES) 27 December 1990 see the whole document ---	1-22
A	WO,A,93 09787 (HEMAGEN/PFC) 27 May 1993 see the whole document -----	1-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0158996	23-10-85	AU-B- 581652	02-03-89
		AU-A- 4129085	24-10-85
		CA-A- 1257828	25-07-89
		DE-A- 3584785	16-01-92
		JP-A- 61181533	14-08-86
		US-A- 4917930	17-04-90
-----			
WO-A-9309762	27-05-93	US-A- 5264220	23-11-93
		AU-A- 3071292	15-06-93
		CA-A- 2123486	27-05-93
		EP-A- 0612240	31-08-94
-----			
WO-A-9015807	27-12-90	AU-B- 639008	15-07-93
		AU-A- 6037790	08-01-91
		CA-A- 2059288	23-12-90
		DE-T- 69002767	17-03-94
		EP-A,B 0478686	08-04-92
		ES-T- 2060184	16-11-94
		JP-T- 5501861	08-04-93
-----			
WO-A-9309787	27-05-93	US-A- 5304325	19-04-94
		AU-A- 3135893	15-06-93
		CA-A- 2121502	27-05-93
-----			